Lane Medical Library

AUS DER UNIVERSITÄTS-AUGENKLINIK BASEL
DIREKTOR PROF. DR. A. BRÜCKNER

ÜBER EIN NEUES LOKALANÄSTHETIKUM 12976 CIBA (PERCAIN) UND SEINE ANWENDUNG IN DER OPHTHALMOLOGIE.

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

EMIL AMREIN
MED. PRACT., AUS LUZERN

BUCHDRUCKEREI KELLER & CO. A. G., LUZERN - 1929

AUS DER UNIVERSITÄTS-AUGENKLINIK BASEL
DIREKTOR PROF. DR. A. BRÜCKNER

ÜBER EIN NEUES LOKALANÄSTHETIKUM 1297/6 CIBA (PERCAIN) UND SEINE ANWENDUNG IN DER OPHTHALMOLOGIE.

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

EMIL AMREIN
MED. PRACT., AUS LUZERN

BUCHDRUCKEREI KELLER & CO. A. G., LUZERN - 1929

Genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Prof. Dr. Brückner.

Tag der Promotion: 28. II. 1929.

BASEL, den 5. Dezember 1929

Brückner, z. Z. Dekan

Seitdem **Koller** im Jahre 1884 die anästhesierende Wirkung des Kokains auf das menschliche Auge entdeckte, hat sich dieses in kurzer Zeit zur Erzeugung operativer Schmerzlosigkeit besonders in der Ophthalmologie allgemein eingeführt.

Wenn örtliche und allgemeine Kokainvergiftungen (Kollapszustände) bei der oberflächlichen Applikation, wie dies in der Ophthalmologie der Fall ist, nur selten beobachtet wurden, so waren diese neben andern Mängeln, die dem Kokain anhafteten, doch mitbestimmend, dass man sich nach noch besseren Anästheticis umsah. Zu den Hauptnachteilen des Kokains gehört neben seiner Toxizität seine nur kurzdauernde Haltbarkeit in wässeriger Lösung, sowie vor allem seine Mydriasis erzeugende Eigenschaft.

Aus der grossen Zahl der Kokainersatzmittel seien hier einige angeführt:

Tropokain ist ein Alkaloid des javanischen Kokastrauches, das synthetisch hergestellt wird und keine gefässverengende oder mydriatische Wirkung zeigt. Es hat aber der ungenügenden anästhetischen Wirkung wegen keine ausgedehntere Anwendung gefunden.

Eukain, ein in chemischer Zusammensetzung wie in physiologischer Wirkung dem Kokain sehr nahestehendes Alkaloid, konnte sich trotz der nur schwach ausgesprochenen mydriatischen Wirkung als Ersatzmittel für das Kokain seiner Toxizität wegen nicht halten.

Holokain, eine Vereinigung molekularer Mengen von Phenazetin und Phenetidin, konnte seiner das Hornhautepithel schädigenden Eigenschaften wegen nur beschränkt in Frage kommen.

Stovain, eine der Gruppe der Aminoalkohole angehörende Substanz, besitzt eine zu unvollkommene Anästhesiewirkung. Zudem verursacht seine Einträufelung starke Schmerzen.

Alypin, ein dem Stovain nahe verwandtes Mittel, wurde in der Ophthalmologie seiner toxischen Wirkung, sowie seines langsamen Anästhesieanstieges wegen wieder fallen gelassen.

Wenn bis heute ein Anästhetikum als Ersatz für Kokain in Betracht kommt, so ist es **Novokain,** besonders in seiner Kombination

mit Adrenalin. Es erlaubt dank seiner geringen Toxizität Kokain gegenüber eine höhere Konzentration und ist praktisch frei von Reizerscheinungen.

Tutokain besitzt keine genügende Tiefenwirkung und ist zudem toxisch.

Auch heute noch ist man weiter auf der Suche nach dem idealen Anästhetikum, einem Mittel von geringer Toxizität, absoluter Reizlosigkeit, möglichst raschem Eindringungsvermögen in Schleimhäute bei Wasserlöslichkeit und einfachster Sterilisation, Haltbarkeit, Möglichkeit, das Mittel mit Adrenalin zu kombinieren. Letztgenannte Eigenschaft ist deshalb erforderlich, weil die örtliche Einwirkung von Arzneimitteln durch Adrenalin gesteigert, die allgemeine Wirkung dagegen eingeschränkt wird.

Anästhetika, die mit Adrenalin gepaart keine gesteigerte Wirkung zeigen, sind dem Kokain nicht ebenbürtig und kommen daher als Ersatz nicht in Frage, wie z. B. Eukain und Tropokain.

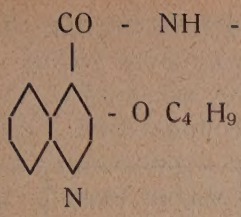
Das Wesen der Adrenalinwirkung ist kurz folgendes:

Es verhindert durch seine angiospastischen Eigenschaften die rasche Ausschüttung des Anästhetikums aus der Applikationsstelle und verzögert somit dessen Resorption, erhöht dadurch die örtliche Wirkung. **Moore** [10]), **Brindel** [2]), und **Braun** [1]) haben im Tierexperiment gezeigt, dass beim Kokain dem Adrenalin zudem noch eine dessen Toxizität herabsetzende Wirkung zukommt. Ob dies auf einer chemischen Umwandlung beruht, ist mit Sicherheit noch nicht bewiesen.

Von der Gesellschaft für chemische Industrie, Basel, wurde mir durch Vermittlung von Herrn Professor Brückner ein Präparat zur Erprobung übergeben (1297/6 = Percain), das anderswo auf seine tiefenanästhesierende Wirkung geprüft wurde (**Ritter** [12]). Mir lag die Aufgabe ob, das Präparat auf seine Oberflächenwirkung am Auge zu untersuchen, um zu ermitteln, ob es speziell in der Ophthalmologie als brauchbarer Ersatz für Kokain in Betracht käme.

Bevor ich an den experimentellen Teil der Arbeit herangehe, will ich kurz auf die Konstitution des von mir untersuchten Anästhetikums eingehen [siehe auch **Uhlmann** [14]) und **Ritter** [12]] sowie einige, Angaben über die allgemein-pharmakologischen Eigenschaften machen. Es handelt sich im Folgenden um Mitteilungen seitens des pharmakologischen Laboratoriums der Gesellschaft für chemische Industrie Basel.

1297/6 besteht aus dem Chlorhydrat des 2-Butyloxy-4-Chinolincarbonsäure-diäthyläthylendiamids von der Formel



Es bildet farblose, in Wasser leicht lösliche Kristalle. Während die minimal wirksame Konzentration von Kokain an der Kaninchen-Hornhaut bei 1 : 10,000 liegt, beträgt sie für Percain 1 : 120,000.

Seine Toxizität ist erheblich. Die letale Dosis für 1 kg Kaninchen beträgt subkutan 0,01 g, intravenös 0,0025. Die toxischen Erscheinungen bestehen in Erregung, Beschleunigung der Atmung und Krämpfen. Der Tod tritt unter den Erscheinungen der Atmungslähmung ein. Das Mittel wirkt dämpfend auf die Organe mit glatter Muskulatur, einschliesslich Herz. Der Blutdruck wird erst bei grossen intravenösen Dosen im Sinne einer kurz dauernden Drucksenkung beeinflusst. Die Lösungen können durch Hitze sterilisiert werden, ohne dass sie an Wirksamkeit einbüssen oder sich irgendwie verändern.

Im Quaddelversuch am Menschen erwies das Mittel sich als 5—6mal stärker wirkend als Kokain.

Weder am Auge noch subkutan wurde in therapeutischen Konzentrationen eine Hyperämie beobachtet. Nur am überlebenden Gefässapparat war eine ganz geringe Erweiterung zu konstatieren, die durch einen Zusatz von Adrenalin kompensiert werden konnte. Dementsprechend liess sich eine deutlich verstärkende Wirkung durch Adrenalin nicht nachweisen, was bei der an und für sich enormen Wirksamkeit nicht zu verwundern ist.

Ich bediente mich bei meinen Untersuchungen, wie **Pflimlin** [11]) in seiner Arbeit über S.F.147 (Sandoz) = Panthesin der v. **Frey**'schen Reizhaare [4]), die mir Herr Professor Brückner zu diesem Zwecke freundlichst überliess.

Auf die Beschaffenheit und die Druckwert-Messungen der von **Frey**'schen Reizhaare will ich hier nicht weiter eingehen. Sie sind in von **Frey**'s „Beiträgen zur Physiologie des Schmerzsinnes" eingehend beschrieben. Auszüge haben zudem **Schroeder** [12 a]), **Stüdemann** [13]), **Marx** [9]) und **Pflimlin** [11]) in ihren Arbeiten gegeben. Nur die mir für das Verständnis der vorliegenden Mitteilung wichtig erscheinende

Tabelle der Druck- und Spannungswerte der verwendeten Reizhaare sei in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.

Reizhaar	Druckwert in $\frac{g}{mm^2}$	Maxim. Kraft in mg.
I	3	4
II	5	8
III	10	20
IV	20	70
V	30	225
VI	50	425
VII	100	1200
VIII	150	3400
IX	200	6600

Die experimentellen Untersuchungen stellte ich an den Hornhäuten gesunder, ausgewachsener Kaninchen an. Bevor ich an die Versuche heranging, verschaffte ich mir vorerst einige Uebung in der Handhabung der Reizhaare durch Nachprüfen der von **Pflimlin** mit S. F. 147 (Sandoz) = Panthesin angestellten Versuche, besonders der von ihm zum erstenmal bestimmten Anästhesieanstiegswerte. Es erfordert dies einige Geschicklichkeit in der Führung der Reizhaare, da sich der Anstieg bei S. F. 147 im Mittel in ½ Minute vollzieht. Ausserdem prüfte ich, um Vergleichswerte zu bekommen, Kokain, Tutokain und Diokain in verschiedenen Konzentrationen.

Die Technik war folgende:

Ich setzte das Versuchstier in ein seiner Grösse entsprechendes Holzkistchen, in dem es keine Bewegungsfreiheit hatte, die beiden Ohren wurden mit der Hand festgehalten und das Kinn des Kaninchens auf die Vorderwand des Kistchens aufgelegt; so verhielten sich die Tiere meist ganz ruhig. Ein Berühren der Zilien, Brauen und Barthaare und ein damit verbundener reflektorischer Lidschlag wurde durch Kurzschneiden derselben vermieden.

Bei allen Untersuchungen verfolgte ich die von **Stüdemann** angegebene Methodik. Um eine Summation von Reizen zu verhindern,

achtete ich darauf, dass sich diese in Abständen von zirka 2 Sekunden folgten. Zudem wurde das Reizhaar immer senkrecht auf die Cornea aufgesetzt, dadurch ein Abgleiten und einen unkontrollierbaren Reiz vermeidend. Auch wurde das Reizhaar so weit aufgedrückt, dass eben ein Durchbiegen erfolgte, um so die von v. Frey für die betreffende Reizhaarnummer angegebenen Druckwerte zu bekommen. Der Reiz wurde dann als empfunden gebucht, wenn reflektorische Lidbewegung erfolgte. Die Intensität der Bewegung wurde dabei nicht berücksichtigt.

Vor Einträufelung des Anästhetikums wurde zuerst das „Normal-Schwellen-Reizhaar" bestimmt, d. h. festgestellt, mit welchem Reizhaar bei Berührung im Zentrum der Cornea eben reflektorische Lidbewegung erfolgte.

Um ein Bild von der Frequenz des Kaninchenlidschlags in der Norm zu bekommen, habe ich die Tiere in der freien Umzäunung beobachtet. Dabei fand ich im Mittel zwei Lidschläge pro Stunde, d. h. bei einigen Tieren konnte ich während einer vollen Stunde keinen, bei andern bis zu 4 und 5 feststellen.

Marx[9]) fand in seinen Untersuchungen über die Empfindlichkeit der menschlichen Hornhaut, dass deren Sensibilität nach einer bestimmten Kurve von der Peripherie nach dem Zentrum hin zunimmt und hier gegenüber dem Limbus um 60% höher ist. Da es mir bei meinen Untersuchungen darauf ankam, den sensibelsten Teil der Hornhaut in seinem Verhalten dem Anästhetikum gegenüber zu untersuchen, ging ich wohl nicht fehl, wenn ich die Reizhaare nur im Zentrum aufsetzte und die Peripherie nicht näher berücksichtigte. Bei der Bestimmung des „Normal-Schwellen-Reizhaares" für jedes Tier tastete ich mit dem im Zentrum der Cornea eben reflektorische Lidbewegung auslösenden Reizhaar die von **Pflimlin**[11]) angegebenen 17 Punkte der Cornea ab. Dabei fand ich, dass dieses in der Regel am Limbus keine Lidbewegung mehr bewirkte, was also dafür sprach, dass die Sensibilität der Hornhaut auch beim Kaninchen im Zentrum grösser ist als in der Peripherie.

Aus der Tatsache, dass das Normal-Reizhaar meist nur im Zentrum der Hornhaut eben reflektorische Lidbewegung auslöst, verstehen wir die Differenz zwischen den Werten Pflimlins und den meinen. Pflimlin nimmt Mittelwerte aus den 17 angegebenen Hornhautpunkten. So ergeben sich nun Normaldruckwerte (Schwellenreize) von $\frac{20\ g}{mm^2}$ bis $\frac{30\ g}{mm^2}$, was den Reizhaaren IV und V entspricht, gegen-

über Druckwerten von $\frac{30\ g}{mm^2}$ bis $\frac{50\ g}{mm^2}$ (Reizhaar V und VI) bei Pflimlin.

Für die Wahl der Konzentration des zu untersuchenden Anästhetikums diente mir die Angabe, dass 1297/6 zu Kokain sich verhalte wie wie 10,000:120,000 (s. o. S. 5).

In den **Vorversuchen** begann ich mit einer 4‰wässerigen Lösung ohne jeden Zusatz. Das Oberlid leicht ektropionierend instillierte ich einen Tropfen des Anästhetikums auf den oberen Rand der Cornea. Nach 20 Sekunden wurde der Druck, den man mit Reizhaar IX, also dem stärksten, auf das Zentrum der Cornea ausübte, nicht mehr empfunden, und es dauerte 151 Minuten, bis Berührung mit Reizhaar IX wieder mit reflektorischer Lidbewegung beantwortet wurde. Nach 6 Minuten zeigte sich eine intensive Hornhautstippung mit Eintrocknung der Oberfläche. Nach 9 Minuten setzte für 17 Minuten intensiver Speichelfluss und wässerigschleimige Sekretion aus der Nase ein. Die Konzentration war somit sicher zu gross und Anwendung einer schwächeren Lösung geboten.

Eine 1‰-Lösung bewirkte ebenfalls noch Eintrocknung und Stippung der Hornhaut sowie Speichelfluss, wenn auch in viel geringerem Ausmass als die 4‰-Lösung. Die Gesamtdauer der Anästhesie betrug für die 1‰-Lösung 123 Minuten mit einer Anstiegdauer von 35 Sekunden.

Bei der ¼‰-Lösung, mit der ich nun zu experimentieren begann, zeigte sich keinerlei Stippung, Austrocknung oder Speichelfluss. Die Dauer der Anästhesie betrug für diese Lösung im ersten Versuch 35 Minuten mit einer Anstiegsdauer von 80 Sekunden. Die ¼‰-Lösung schien daher geeignet, eine Reihe von Versuchen mit ihr durchzuführen.

In den **definitiven Versuchen** gelang es, den Anstieg der Anästhesie auf folgende Art näher zu bestimmen:

Ermittelung des „Normal-Schwellen-Reizhaares" für das betreffende Auge, Instillation eines Tropfens ¼‰-Lösung Percain, Betasten des Zentrums der Cornea mit dem Normal-Schwellen-Reizhaar, bis dieses nicht mehr mit reflektorischer Lidbewegung beantwortet wurde. Dann wurde mit dem nächst höheren Reizhaar betastet, bis auch dieses nicht mehr empfunden wurde, unter jeweiliger Protokollierung der Zeit. Das gleiche Vorgehen geschah mit den folgenden

Reizhaaren bis zu Reizhaar IX. Um dieses zu veranschaulichen, sei eines der Protokolle wiedergegeben:

1 Tropfen ¼‰ Lösung Percain	9 h	48 Min.	00 Sek.
nicht mehr empfunden R.H. IV			15 „
V			35 „
VI			45 „
VII		49 Min.	05 „
VIII			20 „
IX			35 „

Dauer des Anstieges also 95 Sekunden

Bei jedem Versuch wurde zudem die Dauer der Anästhesie festgelegt, d. h. die Zeit bestimmt, bis Reizhaar IX im Zentrum der Cornea wieder empfunden wurde.

Für die ¼‰ Lösung fand ich als Mittelwert der Anästhesie eine Dauer von 12 Minuten 38 Sekunden. Es zeigte sich ferner, dass bei einigen Versuchen der Kulminationspunkt der Anästhesie nicht erreicht wurde, d. h. Reizhaar IX, manchmal sogar Reizhaar VIII und VII noch reflektorischen Lidschlag auslösten.

Auch der Abstieg der Anästhesie wurde bestimmt, d. h. die Zeit, die verstrich vom Moment, in dem Reizhaar IX wieder empfunden wurde bis zur reflektorischen Lidbewegung auf das Normal-Schwellen-Reizhaar. (Siehe Tabelle 2.)

In verschiedenen Fällen beobachtete ich die von **Marx** [9]) und anderen Autoren bereits beschriebene Eigentümlichkeit, dass der Abstieg der Anästhesie nicht immer in gerader Linie vor sich ging, sondern dass sie zeitweise wieder anstieg. So war z. B. in einem gegebenen Moment die Cornea für Reizhaar VII empfindlich, einige Zeit später reagierte sie aber nur noch auf das nächst höhere Reizhaar VIII. Ob es sich hier um eine spezifisch nervöse Einstellung der Hornhaut [**Marx** [9]] oder um eine periodisch wiederkehrende Rückschwemmung von Spuren der anästhesierenden Flüssigkeit aus dem Tränensack handelt [**Pflimlin** [11]], hat bisher noch nicht sicher ermittelt werden können.

Verschiedentlich machte ich die Beobachtung, dass während des Anästhesie-Abstieges die Tiere das Betasten der Cornea mit krampfhaftem Lidschluss beantworteten. Dabei war der auf die Hornhaut ausgeübte Reiz nicht grösser als normal, weil das nächst schwächere Reizhaar nicht empfunden wurde. Ob es sich hier ebenfalls um ein Schwanken der Anästhesie handelt oder um einen Reflex als Folge

eines optischen Eindruckes bei Annäherung mit dem Reizhaar, konnte ich nicht entscheiden.

Zusammenfassend ist von der ¼‰ Lösung von 1297/6 zu sagen, dass es sich in rein wässeriger Lösung wohl **kaum als zuverlässiges Oberflächen-Anästhetikum** verwenden lässt, da bereits im Tierversuch einige Versager zu buchen waren.

Es war nun zu prüfen, wie das Mittel in **seiner Kombination mit Adrenalin** wirken würde. Zu diesem Zweck wurden zu 50 ccm wässeriger, steriler ¼‰ Lösung 5 Tropfen Adrenalin 1 : 1000 gegeben, dann an einigen Versuchstieren wie oben Anstieg, Dauer und Abstieg der Anästhesie bestimmt. Es zeigte sich dabei, dass die Anstiegsdauer um gut ¼ der Zeit verkürzt, die Dauer der Anästhesie um **mehr als das Doppelte** verlängert und der Abstieg ebenfalls im Sinne einer Verzögerung beeinflusst wurde.

In einer grossen Reihe von Versuchen war bei der Kombination mit Adrenalin **kein Versager** mehr zu konstatieren.

Zur besseren Uebersicht diene untenstehende Tabelle der Mittelwerte:

Tabelle 2.

	¼‰ Lösung	¼‰ Lösung + Adrenalin
Anstieg	1 Min. 41 Sek.	1 Min. 10 Sek.
Beginn des Abstiegs der Anästhesie	12 „ 38 „	29 „ 16 „
Dauer des Abstiegs . .	33 „ 10 „	51 „ 20 „
Totale Dauer der Anästhesie	47 „ 29 „	1 St. 20 „ 46 „

Mydriasis konnte ich in keinem meiner Versuche nachweisen.

Ferner wurde die Frage der Gewöhnung an das Anästhetikum geprüft. Es ist eine solche vom Butyl bekannt (Moore).

Zwei Versuchstieren wurde während zehn Tagen täglich zweimal, in den folgenden zehn Tagen einmal täglich und in den darauffolgenden zehn Tagen alle zwei Tage je ein Tropfen einer ½‰ wässerigen Lösung in beide Augen instilliert. Nach diesen 30 Tagen wurde dann in üblicher Weise Anstieg, Dauer und Abstieg der so behandelten Tiere bestimmt. Es zeigte sich nun, dass der Anstieg der Anästhesie beschleunigt, ihre Dauer verlängert und der Abstieg verlangsamt war gegenüber einem nur einmal anästhesierten Tiere. Es mag dies wohl darauf beruhen, dass in der Cornea kleinste Mengen des Anästhetikums zurückgehalten wurden.

Während der ganzen Dauer der Vorbehandlung bei diesem Gewöhnungsversuch sah ich keinerlei makroskopisch sichtbare Schädigungen der Hornhaut. Ein Versuchstier zeigte nach 12 Stunden leichte konjunktivale Reizung, die, obgleich es weiter mit dem Anästhetikum behandelt wurde, in zwei Tagen wieder abgeklungen war.

Den Versuchen mit der ¼‰ Lösung schlossen sich solche mit ½‰ Lösung mit und ohne Zusatz von Adrenalin an. Auch hier wurde an einer Reihe von Tieren nach der beschriebenen Methodik Anstieg, Dauer und Abfall der Anästhesie geprüft. Bei der Kombination des Anästhetikums mit Adrenalin wurden wieder fünf Tropfen Adrenalin mit 50 ccm wässeriger Anästhesielösung gemischt.

Auch hier seien der besseren Uebersicht halber die gefundenen Mittelwerte in einer Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3.

	½‰ Lösung	½‰ Lösung + Adrenalin
Anstieg	57 Sek.	39 Sek.
Beginn des Abstiegs .	53 Min. 51 „	76 Min. 55 „
Dauer des Abstiegs . .	49 „ 52 „	71 „ 15 „
Totale Dauer der Anästhesie	1 St. 44 „ 40 „	2 St. 28 „ 49 „

Bei dieser Konzentration zeigt sich ebenfalls deutlich der Unterschied zwischen der reinen Lösung und der Kombination mit Adrenalin. Bei dessen Zugabe erfolgt der Anstieg der Anästhesie bedeutend schneller, ihre Dauer ist verlängert und ihr Abstieg verlangsamt. Die Schnelligkeit des Anstieges einer mit Adrenalin kombinierten ½‰ Lösung von Percain stimmte bis auf ganz geringe Unterschiede mit derjenigen einer ½% Lösung von S. F. 147 Sandoz (= Panthesin), einer ½% Kokainlösung und einer 2% Tutokainlösung überein.

Die Anwendung der Percains am **menschlichen Auge***) wurde zunächst mit einer ½‰ Lösung mit Adrenalinzusatz (5 Tropfen auf 50 ccm) und, als sich diese Konzentration als zu schwach erwies, mit einer 1‰ resp. 2‰ Lösung vorgenommen. Die Technik war dabei die gleiche wie für die in der Ophthalmologie allgemein gebräuchlichen Anästhetika.

Druckmessungen am Augapfel nach Anästhesie mit einer ½‰ Lösung wurden von den Patienten als unangenehm angegeben. Auch bei Verwendung einer 1‰ und 2‰ Lösung hatte der Patient noch ein störendes Druckgefühl. Das Einträufeln der Lösung verursachte Brennen, wie dies auch bei anderen Anästhetika vorkommt. Ueber eine Konzentration von 2‰ durfte man aber nicht gehen, weil bereits bei dieser Hornhautstippung beobachtet wurde. Sie ging allerdings immer in kurzer Zeit wieder zurück. Mehrmaliges Nachträufeln von Lösung ergab kein besseres Resultat.

Beim Versuch, Fremdkörper aus der mit Percain anästhetisierten Hornhaut zu entfernen, klagten die Patienten oft über unangenehme Empfindungen. Nach Eintropfen des Anästhetikums war wohl das Fremdkörpergefühl in kürzester Zeit behoben, aber eine völlig anästhetische Entfernung war doch nicht immer ausführbar.

Aus den durchgeführten Versuchen und Beobachtungen scheint hervorzugehen, dass das Percain bei Anwendung am menschlichen Auge eine nicht völlig ausreichende Tiefenwirkung hat. Es dürfte demnach nicht überall als Ersatz für die in der Ophthalmologie bisher gebräuchlichen Oberflächenanästhetika in Betracht kommen.

---

*) An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. Pflimlin, Assistent der Klinik, für seine Mithilfe bestens danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1). **Braun:** Die örtliche Betäubung. Ambrosius Barth. Leipzig 1921.
2). **Brindel:** Zitiert nach Braun.
3). **Frese:** Tutokain in der Ophthalmologie. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 28.
4). **von Frey:** Beitrag zur Physiologie des Schmerzsinnes. Abdruck aus dem Bericht der mathemat.-physikal. Klasse der kgl. sächs. Gesellschaft der Wissenschaften. Leipzig 1894.
5). **Krückmann:** Ueber die Sensibilität der Hornhaut. von Gräfe's Archiv für Ophthalmologie 1895, Bd. 41, S. 20.
6). **Kiep:** The use of Butyn in ophthalmic practice. Bull. of the Ophthalmic Soc. of Egypt. Jg. 1926, pg. 93.
7). **Krebs:** Tutokain ein neues Anästhetikum. Münchner Medizin. Wochenschrift. Jahrgang 71, Nr. 20, 1924.
8). **Lüssi:** Ueber ein neues Lokal-Anästhetikum „G 88". Schweizer Medizin. Wochenschr. 1924, Nr. 25.
9). **Marx:** Die Empfindlichkeit der menschlichen Hornhaut. Leipzig, Hirzel 1925, S. 42.
10). **Moore:** Zitiert nach Braun.
11). **Pflimlin:** Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Anästhetika am Auge, insbesondere von S. F. 147 Sandoz. Schweizer Medizin. Wochenschr. 57. Jahrgang, 1927, S. 1268.
12). **Ritter:** Ueber ein neuartiges Lokalanästhetikum „Ciba", Nr. 1297/6 = Percain. Schweizer Medizin. Wochenschr. 59, S. 706, Jahrgang 1929.
12a). **Schroeder, Elisabeth:** Prüfung der Hornhautempfindlichkeit nach operativen Eingriffen. von Gräfe's Archiv für Ophthalmologie 1923, Bd. 111, S. 17.
13). **Stüdemann:** Quantitative Prüfung verschiedener Anästhetika in ihrer Wirkung auf die Hornhaut. von Gräfe's Archiv für Ophthalmologie 1925, Bd. 115, S. 129.
14). **Uhlmann:** Ueber Percain, ein neues Lokal-Anästhetikum. Narkose und Anästhesie. Jahrgang 2, Heft 6, 1929.

WEITERE LITERATUR ÜBER PERCAIN

Percain, ein neues Anästhetikum. 53. Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1929. Die Medizinische Welt, 1929. Nr. 17.
Heckenbach, W.: Erfahrungen mit Percain „Ciba", einem neuen Anästheticum. Zeitschr. für Urol. Chirurgie, Bd. 28, H. 2/3. 1929.
Uhlmann, Fr.: Ueber Percain, ein neues Lokal-Anästhetikum. Narkose und Anästhesie, 2. Jahrgang, Heft 6, 1929.

Lipischitz und Laubender: Die pharmakologischen Wirkungen des Percain, eines neuen Lokal-Anästhetikums. Klin. Wochenschr. Jahrgang 8, Nr. 31, 1929.

Christ, Andreas: Ueber ein neuartiges Lokal-Anästhetikum aus der Chinolinreihe. „Percain". Narkose und Anästhesie, 2. Jahrgang, Heft 6, 1929.

Seemen, H. v.: Ueber Perkain zur örtlichen Betäubung. Zentralbl. für Chirurg. Nr. 31, 1929.

Höfler, Rudolf: Vorläufiger Bericht über ein neues Lokal-Anästhetikum. Klin. Wochenschr. Jahrgang 8, Nr. 27, 1929.

Schärer Rud.: Percain „Ciba" als Anästhetikum bei der Pyrogallolbehandlung des Lupus vulgaris. Schweizer Medizin. Wochenschr. 59. Jahrgang, Heft 24, 1929.

Siebner, M.: Ueber Percain. Der Chirurg, 1. Jahrgang, Heft 24, 1929.